

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift

⑯ DE 41 19 767 A 1

⑯ Int. Cl. 5:

C 07 D 239/94

C 07 D 239/88

C 07 D 495/04

C 07 D 487/04

C 07 D 513/04

C 07 D 471/04

⑯ Aktenzeichen: P 41 19 767.4

⑯ Anmeldetag: 15. 6. 91

⑯ Offenlegungstag: 17. 12. 92

DE 41 19 767 A 1

⑯ Anmelder:

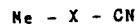
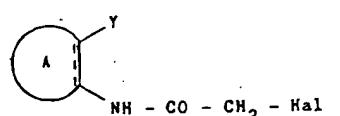
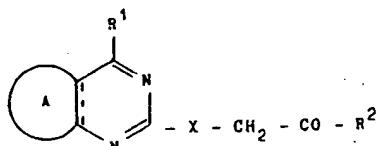
Arzneimittelwerk Dresden GmbH, D-8122 Radebeul,
DE

⑯ Erfinder:

Gewald, Karl, Prof. Dr., D-8020 Dresden, DE;
Schäfer, Harry, Dr. sc. nat., D-8040 Dresden, DE;
Jeschke, Torsten, Dipl.-Chem., D-8054 Dresden, DE;
Eckert, Katrin, Dipl.-Chem., D-8010 Dresden, DE;
Faust, Gottfried, Dr., D-8122 Radebeul, DE; Laban,
Gunter, Dr., D-8010 Dresden, DE

⑯ Verfahren zur Herstellung von (Pyrimid-2-yl-thio- bzw. seleno)-essigsäurederivaten

⑯ (Pyrimid-2-yl-thio- bzw. seleno)-essigsäurederivate der allgemeinen Formel I, worin R¹, R², X und A die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen, können auf einfache Weise dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II, worin A, Y und Hal die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, worin Me und X die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen, in einem Lösungsmittel der allgemeinen Formel H-R², worin R² die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzt, unter Erwärmen umsetzt. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können zum Beispiel als Zwischenprodukte in der organischen Chemie eingesetzt werden.



DE 41 19 767 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von (Pyrimid-2-yl-thio- bzw. -seleno)-essigsäure-derivaten der allgemeinen Formel I, worin R¹ eine Amino- oder Hydroxylgruppe, R² eine Hydroxylgruppe oder eine C₁₋₄-Alkoxygruppe, X Schwefel oder Selen und A entweder einen in 4,5-Stellung des Pyrimidinringes ankondensierten, gegebenenfalls durch Nitro, Halogen, Methyl oder Methoxy ein- oder zweifach substituierten aromatischen Ring oder einen in 4,5-Stellung des Pyrimidinringes ankondensierten, gegebenenfalls durch Methyl, Methylamino, Dimethylamino, Methylthio, Acetyl, Allyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Tetramethylen, Phenyl, durch Halogen und/oder Methoxy substituiertes Phenyl, gegebenenfalls durch Halogen und/oder Methoxy substituiertes Anilino oder Anilinocarbonyl ein- oder zweifach substituierten, heterocyclischen Ring, vorzugsweise einen Thiophen-, Pyrrol-, Pyrazol-, Thiazol- oder Imidazol-Ring bedeuten können.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung können die heterocyclischen Ringe, soweit das ihre Struktur zuläßt, auf unterschiedliche Weise an die 4,5-Stellung des Pyrimidinringes ankondensiert sein. So können zum Beispiel die Thiophen- und Pyrrolringssysteme mit ihrer 2,3- oder 3,4-Stellung, das Pyrazolringssystem mit seiner 3,4- oder 4,5-Stellung und die Thiazol- oder Imidazolringssysteme mit ihrer 4,5-Stellung an das Pyrimidinringssystem ankondensiert sein und auf diese Weise Thieno/2,3-d/pyrimidine, Thieno/3,2-d/pyrimidine, Thieno/3,4-d/pyrimidine, Pyrrolo/2,3-d/pyrimidine, Pyrrolo/3,4-d/pyrimidine, Pyrazolo/4,3-d/pyrimidine, Pyrazolo/5,4-d/pyrimidine, Thiazolo/4,5-d/pyrimidine oder Imidazo/4,5-d/pyrimidine bilden.

Analoges gilt natürlich auch für ankondensierte sechsgliedrige Heterocyclen wie Pyridine oder Pyrimidine, die dann entsprechende Pyrido-pyrimidine oder Pyrimido-pyrimidine bilden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können teils als Zwischenprodukte in der organischen Synthese, zum Beispiel zur Herstellung von Arzneimitteln, teils aber auch selbst als Arzneimittel eingesetzt werden.

In der Benzoreihe sind die (4-Amino-chinazolin-2-yl-thio)-essigsäuren und deren Ester noch nicht beschrieben worden.

In der Heterocyclenreihe ist lediglich der (4-Amino-5,6-tetramethyl-thieno/2,3-d/pyrimid-2-yl-thio)-essigsäureester bekannt. Er wird nach Arch. Pharm. 322 (1989), 227, aus dem 2-Aminothiophen-3-carbonitril in 3 Stufen hergestellt. Dabei wird zunächst das Aminonitril an Benzoylensföl addiert, in der 2. Stufe cyclisiert und hydrolysiert und danach das resultierende 4-Amino-5,6-tetramethylen-thieno/2,3-d/pyrimidin-2-thiol mit Chlор-essigsäurederivaten alkyliert.

Von den 4,5-kondensierten (4-Hydroxy-pyrimid-2-yl-thio)-essigsäurederivaten sind in der Benzoreihe die 4-(Hydroxy-chinazol-2-yl-thio)-essigsäurederivate bekannt. Sie sind nach Rev. Roum. Chim. 1988, 291, C.A. 109 (1988), 190 359, aus 4-Hydroxychinazolin-2-thiol (erhältlich nach allgemein bekannten Methoden aus Anthranilsäureester und Rhodanid) und Halogenessigsäurederivaten herstellbar.

Mit den genannten bekannten Methoden lassen sich die 4,5-kondensierten (4-Amino- und 4-Hydroxy-pyrimid-2-yl-seleno)-essigsäurederivate nicht herstellen.

Es besteht daher weiterhin ein Bedürfnis nach einem allgemein zugängigen Verfahren für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die vorliegende Erfindung hat die Aufgabe, die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹, R², A und X die oben genannten Bedeutungen besitzen, auf einfache Weise herzustellen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II, worin A die oben genannten Bedeutungen besitzen kann, Y die Nitrilgruppe oder eine C₁₋₄-Alkoxycarbonylgruppe und Hal ein Halogenatom, vorzugsweise jedoch Chlor oder Brom, bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, worin Me NH₄, Na oder K bedeutet und X die oben genannte Bedeutung besitzt, und die mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin R² die oben genannte Bedeutung besitzt, unter Erwärmen umsetzt.

Sofern R² in der allgemeinen Formel IV eine Alkoxygruppe bedeutet, ist es vorteilhaft, eine solche Verbindung gleichzeitig als Lösungsmittel zu verwenden, indem man sie in einem entsprechenden Überschuß in die Reaktion einsetzt.

Sofern R² in der allgemeinen Formel IV eine Hydroxylgruppe bedeutet, ist es notwendig, zusätzlich in Gegenwart eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels, insbesondere Dimethylformamid oder Acetonitril, zu arbeiten, wobei ein Mischungsverhältnis bei Dimethylformamid/Wasser oder Acetonitril/Wasser von etwa 5 : 1 bevorzugt wird.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht darin, daß die Umsetzung bei Temperaturen von 65°C bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt wird.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II können leicht durch Umsetzung der entsprechenden o-Aminocarbonsäurederivate zum Beispiel mit Chloracetylchlorid hergestellt werden (siehe hierzu Monatsh. der Chemie, 106 (1975), 1111).

Im Gegensatz zum Stand der Technik, nach dem nur ein Teil der Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellbar ist bzw. wäre, und dann auch nur erheblich umständlicher, ist durch die Erfindung ein neues Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen geschaffen worden, das universell anwendbar und sehr einfach auszuführen ist.

Der Erfolg des erfundungsgemäßen Verfahrens ist überraschend und war nicht vorauszusehen, da einerseits die Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV auf unterschiedliche Weise mit den Verbindungen der allgemeinen Formel II reagieren können und andererseits zusätzlich noch eine intramolekulare Umlagerung stattfindet, für die es ebenfalls keinen zwingenden, vorhersehbaren Grund gibt.

Wie auch immer im nachhinein die bei dem erfundungsgemäßen Verfahren stattfindenden Reaktionen interpretiert werden mögen, sind sie doch in keiner Weise mit diesem Ergebnis vorausschaubar gewesen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1

(4-Amino-chinazolin-2-yl-thio)-essigsäureethylester

10 mmol o-Chloracetylamino-benzonitril und 30 mmol Kaliumrhodanid werden in 60 ml Ethanol gelöst und 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser eingerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.
Ausbeute: 69% der Theorie, F.: 151 – 152°C nach Umkristallisation aus Methanol.

5

Beispiel 2

10

(4-Amino-chinazolin-2-yl-seleno)-essigsäuremethylester

10 mmol o-Chloracetylaminobenzonitril und 30 mmol Kaliumselenocyanat werden in 60 ml Methanol 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch in 20 ml Wasser eingerührt. Nach längerem Stehen wird der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen.
Ausbeute: 34% der Theorie, F.: 144 – 148°C unter Zersetzung nach Umkristallisation aus Methanol.

15

Beispiel 3

20

(4-Amino-chinazolin-2-yl-thio)-essigsäuremethylester

10 mmol o-Chloracetylaminobenzonitril und 30 mmol Kaliumrhodanid werden in 50 ml Methanol 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Es werden 15 ml Methanol abdestilliert, und das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser eingerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.
Ausbeute: 31% der Theorie, F.: 159 – 160°C nach Umkristallisation aus Methanol.

25

Beispiel 4

30

(4-Amino-chinazolin-2-yl-thio)-essigsäure

In einem Lösungsmittelgemisch aus 30 ml Acetonitril und 20 ml Wasser werden 10 mmol o-Chloracetylaminobenzonitril und 30 mmol Kaliumrhodanid 3 Stunden zum Sieden erhitzt. (Bei einem Lösungsmittelgemisch von 30 ml Dimethylformamid und 20 ml Wasser wird auf 110°C erwärmt.) Nach dem Erkalten wird mit 200 ml Wasser verdünnt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.
Ausbeute: 70% der Theorie, F.: 198 – 200°C nach Umkristallisation aus Dioxan.

35

Beispiel 5

40

(7-Amino-2-methylthio-thiazolo/4,5-d/pyrimidin-5-yl-thio)-essigsäureethylester

Wie für Beispiel 1 angegeben wurde, werden 10 mmol 4-Chloracetylamino-2-methylthio-thiazol-5-carbonitril umgesetzt und aufgearbeitet.
Ausbeute: 61% der Theorie, F.: 210 – 212°C nach Umkristallisation aus Dimethylformamid.

45

Beispiel 6

(7-Amino-2-methylthio-thiazolo/4,5-d/pyrimidin-5-yl-thio)-essigsäure

Wie für Beispiel 4 angegeben wurde, werden 10 mmol 4-Chloracetylamino-2-methylthio-thiazol-5-carbonitril umgesetzt und aufgearbeitet.
Ausbeute: 55% der Theorie, F.: 209 – 213°C nach Umkristallisation aus Dimethylformamid.

50

Beispiel 7

55

(4-Amino-5,6-tetramethylen-thieno/2,3-d/pyrimid-2-yl-thio)-essigsäureethylester

20 mmol 2-Chloracetylamino-4,5-tetramethylen-thiophen-3-carbonitril und 60 mmol Kaliumrhodanid werden unter Rühren in 100 ml absolutem Ethanol 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch in 100 ml Wasser eingerührt, längere Zeit stehen gelassen, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

60

Ausbeute: 84% der Theorie, F.: 138 – 141°C nach Umkristallisation aus Ethanol.

Beispiel 8

65

(4-Amino-5,6-dimethyl-thieno/2,3-d/pyrimid-2-yl-thio)-essigsäureethylester

Wie für Beispiel 7 angegeben wurde, werden 20 mmol 2-Chloracetylamino-4,5-dimethylthiophen-3-carbonitril

umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 40% der Theorie, F.: 148—151°C nach Umkristallisation aus Essigester.

Beispiel 9

(4-Amino-5-methyl-6-N-phenylcarbamido-thieno/2,3-d/pyrimid-2-yl-thio)-essigsäureethylester

Wie für Beispiel 7 angegeben wurde, werden 20 mmol 5-Chloracetylarnino-4-cyano-3-methyl-thiophen-2-carbonsäureanilid umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 62% der Theorie, F.: 202—206°C nach Auskochen mit Ethanol.

Beispiel 10

(4-Amino-5-allylamino-7-carbomethoxy-thieno/3,4-d/pyrimid-2-yl-thio)-essigsäureethylester

10 mmol 5-Allylamino-3-chloracetylarnino-4-cyan-thiophen-2-carbonsäuremethylester und 30 mmol Kaliumrhodanid werden in 50 ml absolutem Ethanol 3 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch in 50 ml Wasser eingetragen, nach längerem Stehen abgesaugt und der Niederschlag mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 68% der Theorie, F.: 360°C nach Umkristallisation aus Nitroethanol.

Beispiel 11

(4-Amino-6-methyl-5-phenyl-pyrrolo/2,3-d/pyrimid-2-yl-thio)-essigsäureethylester

Wie für Beispiel 1 angegeben wurde, werden 10 mmol 2-Chloracetylarnino-5-methyl-4-phenyl-pyrrol-3-carbonitril umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 53% der Theorie, F.: 169—171°C nach Umkristallisation aus Nitromethan.

Beispiel 12

(7-Amino-3-ethoxycarbonyl-2-phenyl-pyrazolo/4,3-d/pyrimid-5-yl-thio)-essigsäureethylester

Wie für Beispiel 1 angegeben wurde, werden 10 mmol 4-Chloracetylarnino-3-cyan-1-phenyl-pyrazol-5-carbonsäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 18% der Theorie, F.: 200—203°C unter Zersetzung (nach Umkristallisation aus Nitromethan).

Beispiel 13

(4-Hydroxy-chinazolin-2-yl-thio)-essigsäureethylester

Wie für Beispiel 1 angegeben wurde, werden 10 mmol o-Chloracetylarnino-benzoësäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 68% der Theorie, F.: 177—180°C nach Umkristallisation aus Ethanol.

Beispiel 14

(4-Hydroxy-chinazolin-2-yl-thio)-essigsäuremethylester

Wie für Beispiel 3 angegeben wurde, werden 10 mmol o-Chloracetylarnino-benzoësäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 39% der Theorie, F.: 185—187°C nach Umkristallisation aus Methanol.

Beispiel 15

(4-Hydroxy-chinazolin-2-yl-thio)-essigsäure

Wie für Beispiel 4 angegeben wurde, werden 10 mmol o-Chloracetylarnino-benzoësäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 49% der Theorie, F.: 220—222°C nach Umkristallisation aus Dioxan.

Beispiel 16

(7-Hydroxy-2-methylthio-thiazolo/4,5-d/pyrimid-5-yl-thio)-essigsäureethylester

Wie für Beispiel 1 angegeben wurde, werden 10 mmol 4-Chloracetylarnino-2-methylthio-thiazol-5-carbonsäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 77% der Theorie, F.: 140—143°C nach Umkristallisation aus Nitromethan.

Beispiel 17

(7-Hydroxy-1-p-chlorphenyl-imidazo/4,5-d/pyrimid-5-yl-thio)-essigsäureethylester

Wie für Beispiel 1 angegeben wurde, werden 10 mmol 4-Chloracetylamino-1-p-chlorphenyl-imidazol-5-carbonsäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet. 5

Ausbeute: 42% der Theorie, F.: 200—204°C nach Umkristallisation aus Ethanol.

Beispiel 18

(7-Hydroxy-1-p-methoxyphenyl-imidazo/4,5-d/pyrimid-5-yl-thio)-essigsäureethylester 10

Wie für Beispiel 1 angegeben wurde, werden 10 mmol 4-Chloracetylamino-1-p-methoxyphenyl-imidazol-5-carbonsäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 74% der Theorie, F.: 198—200°C nach Umkristallisation aus Ethanol. 15

Beispiel 19

(4-Hydroxy-5,6-tetramethylen-thieno/2,3-d/pyrimid-2-yl-thio)-essigsäureethylester 20

Wie für Beispiel 10 angegeben wurde, werden 10 mmol 2-Chloracetylamino-4,5-tetramethylen-thiophen-3-carbonsäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 29% der Theorie, F.: 182—186°C nach Umkristallisation aus Nitromethan. 25

Beispiel 20

(4-Hydroxy-5,6-dimethyl-thieno/2,3-d/pyrimid-2-yl-thio)-essigsäureethylester 30

Wie für Beispiel 10 angegeben wurde, werden 10 mmol 2-Chloracetylamino-4,5-dimethyl-thiophen-3-carbonsäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 34% der Theorie, F.: 174—176°C nach Umkristallisation aus Nitromethan. 35

Beispiel 21

(6-Carbethoxy-4-hydroxy-5-methyl-thieno/2,3-d/pyrimid-2-yl-thio)-essigsäureethylester 40

Wie für Beispiel 10 angegeben wurde, werden 10 mmol 5-Chloracetylamino-3-methyl-thiophen-2,4-dicarbonsäureethylester umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 40% der Theorie, F.: 174—176°C nach Umkristallisation aus Ethanol. 45

Beispiel 22

(4-Hydroxy-thieno/3,2-d/pyrimid-2-yl-thio)-essigsäureethylester

Wie für Beispiel 7 angegeben wurde, werden 10 mmol 3-Chloracetylamino-thiophen-2-carbonsäuremethylester umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 37% der Theorie, F.: 198—201°C nach Umkristallisation aus Nitromethan. 50

Beispiel 23

(7-Amino-2-methylthio-thiazolo/4,5-d/pyrimid-5-yl-seleno)-essigsäuremethylester 55

Wie für Beispiel 2 angegeben wurde, werden 10 mmol 4-Chloracetylamino-2-methylthio-thiazol-5-carbonitril umgesetzt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 26% der Theorie, F.: ab 137°C unter Zersetzung (nach Umkristallisation aus Nitromethan). 55

Beispiel 24

(7-Hydroxy-2-methylthio-thiazolo/4,5-d/pyrimid-5-yl-seleno)-essigsäuremethylester 60

Wie für Beispiel 2 beschrieben wurde, werden 10 mmol 4-Chloracetylamino-2-methylthio-thiazol-5-carbonsäureethylester innerhalb von 4 Stunden umgesetzt und anschließend aufgearbeitet. Dabei wird unumgesetztes Ausgangsprodukt durch Extraktion mit Ligroin entfernt.

Ausbeute: 50% der Theorie, F.: 153—156°C nach Umkristallisation aus absolutem Ethanol. 65

Beispiel 25

(7-Hydroxy-1-p-methoxyphenyl-imidazo/4,5-d/pyrimid-5-yl-seleno)-essigsäuremethylester

Wie für Beispiel 2 beschrieben wurde, werden 10 mmol 4-Chloracetylamino-1-p-methoxyphenyl-imidazol-5-carbonsäuremethylester umgesetzt und aufgearbeitet.
Ausbeute: 32% der Theorie, F.: 199—202°C unter Zersetzung (nach Umkristallisation aus Nitromethan).

5

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von (Pyrimid-2-yl-thio- bzw. seleno)-essigsäurederivaten der allgemeinen Formel I, worin R¹ eine Amino- oder Hydroxylgruppe, R² eine Hydroxylgruppe oder eine C₁₋₄-Alkoxygruppe, X Schwefel oder Selen und A entweder einen in 4,5-Stellung des Pyrimidinringes ankondensierten, gegebenenfalls durch Nitro, Halogen, Methyl oder Methoxy ein- oder zweifach substituierten aromatischen Ring oder einen in 4,5-Stellung des Pyrimidinringes ankondensierten, gegebenenfalls durch Methyl, Methylamino, Dimethylamino, Methylthio, Acetyl, Allyl, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl, Tetramethylen, Phenyl, durch Halogen und/oder Methoxy substituiertes Phenyl, gegebenenfalls durch Halogen und/oder Methoxy substituiertes Anilino oder Anilinocarbonyl ein- oder zweifach substituierten 5- bis 7gliedrigen heterocyclischen Ring bedeuten können, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II, worin A die oben genannten Bedeutungen besitzt, Y die Nitrilgruppe oder eine C₁₋₄-Alkoxy carbonylgruppe und Hal ein Halogenatom, vorzugsweise jedoch Chlor oder Brom, bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, worin Me NH₄, Na oder K bedeutet und X die oben genannte Bedeutung besitzt, und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin R² die oben genannte Bedeutung besitzt, unter Erwärmen umsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin R² eine Alkoxygruppe darstellt, gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet, indem diese in einem entsprechenden Überschuß in die Reaktion eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß, wenn die Verbindung der allgemeinen Formel IV Wasser bedeutet, zusätzlich in Gegenwart eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels, insbesondere Dimethylformamid oder Acetonitril, gearbeitet wird.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis Lösungsmittel : Wasser etwa 5 : 1 beträgt.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen von etwa 65°C bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt wird.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der 5- bis 7gliedrige heterocyclische Ring ein Thiophen-, Pyrrol-, Pyrazol-, Thiazol-, Imidazol-, Pyridino-, Uracilo- oder Pyrimido-Ringsystem darstellt.

35

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

40

45

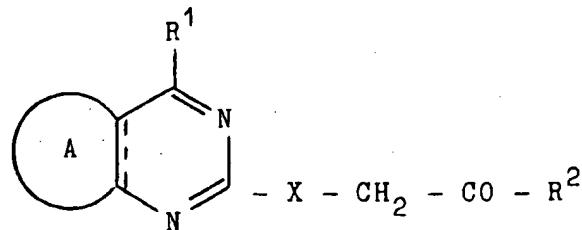
50

55

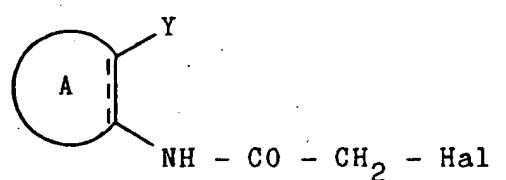
60

65

— Leerseite —



I



II

Me - X - CN

III

H - R²

IV